

# Koronare Stent-Thrombosen

## Was gibt es Neues für 2011?

### Kurzer Rückblick

Koronargefäß-Stents, sog. Metall-Stents („bare-metal stents“, BMS) wurden 1986 durch Ulrich Sigwart aus Lausanne (Schweiz) und Jacques Puel aus Toulouse (Frankreich) zum ersten Mal beim Menschen eingesetzt [1]. Ursprünglich dienten sie der Behandlung der gefürchteten Komplikation nach Ballon-Angioplastien, nämlich Restenose und akuter Gefäßverschluss, welcher in 7–15% der Fälle nach Ballondilatation eintrat. Diese beiden ersten Eingriffe wurden erfolgreich durchgeführt. Hingegen kam es aber nur ein paar Prozeduren später zum Auftreten der ersten Stent-Thrombose (ST) mit thrombotisch-okklusivem Verschluss des gestenteten Segments und Infarzierung. Über zwei Drittel der ST traten innerhalb der ersten 2 Wochen nach Stent-Implantation auf (sog. subakute Stent-Thrombosen). Der erste kommerzielle Stent, ein selbstausdehnender BMS, hatte eine ST-Rate von 24% [2]. Auch die technisch verbesserten, durch Ballönchen ausdehnbaren Gianturco-Rubin- und Palmaz-Schatz-Stents wiesen noch ST-Raten zwischen 7 und 17% [3, 4] auf.

Zur Prävention der ST wurden aggressive Antikoagulationstherapien eingesetzt. Diese waren zwar mit vermehrten Blutungen vergesellschaftet, erlaubten aber, die ST-Rate auf einen Wert von 3,5% [5, 6, 7] zu senken. Die Einführung der dualen Antiaggregation mit Aspirin und Ticlopidin sowie die Ausdehnung der Indikation der Stent-Implantation auf elektive Fälle brachten den Durchbruch und erlaubten eine drastische Senkung der ST-Rate auf

unter 2% [8]. Somit war die ST nach BMS-Einlage größtenteils aus dem klinischen Alltag verbannt. Es blieb als Herausforderung die Restenose nach BMS-Implantation. Diese entspricht einer übermäßigen intimalen Hyperplasie im Stent-Bereich mit Wiederauftreten von Ischämie bei 30–40% der behandelten Patienten. Dieses Problem wurde erfolgreich durch antiproliferative medikamentenfreisetzende Stents („drug-eluting stents, DES) gelöst. Mit den DES blieb die ST-Rate die gleiche [9], aber das langfristige Follow-up führte zur Erkennung eines neuen Problems, nämlich das der sehr späten Stent-Thrombosen [10].

### Definitionen

Eine ST ist definiert als das Auftreten einer Thrombose im Stent bzw. im angrenzenden Segment. Sie wird je nach Zeitpunkt nach Stent-Implantation eingeteilt in:

- frühe ST (0–30 Tage nach Stent-Implantation),
- späte ST (31–360 Tage nach Stent-Implantation),
- sehr späte ST (über 1 Jahr nach Stent-Implantation).

Jahrelang wurden in Studien verschiedene Definitionen für ST benutzt. Um den Datenvergleich zu ermöglichen, hat das Academic Research Consortium (ARC) im 2007 eine einheitliche Definition vorgeschlagen [11]: Die *definitive* ST ist angiographisch oder in der Post-mortem-Untersuchung bewiesen worden. Die *wahrscheinliche* ST ist jeder ungeklärte Tod in-

nerhalb von 30 Tagen nach Stent-Implantation oder ein zeitunabhängiger Myokardinfarkt im Gebiet des behandelten Herzkranzgefäßes. Eine *mögliche* ST ist ein ungeklärter Todesfall, der mehr als 30 Tage nach Stent-Implantation auftritt.

Schlussendlich werden ST noch in *primäre* ST und *sekundäre* ST eingeteilt, je nachdem ob im Verlauf nach Stent-Implantation eine Revaskularisierung der Zielläsion („target lesion revascularization“) stattgefunden hat oder nicht.

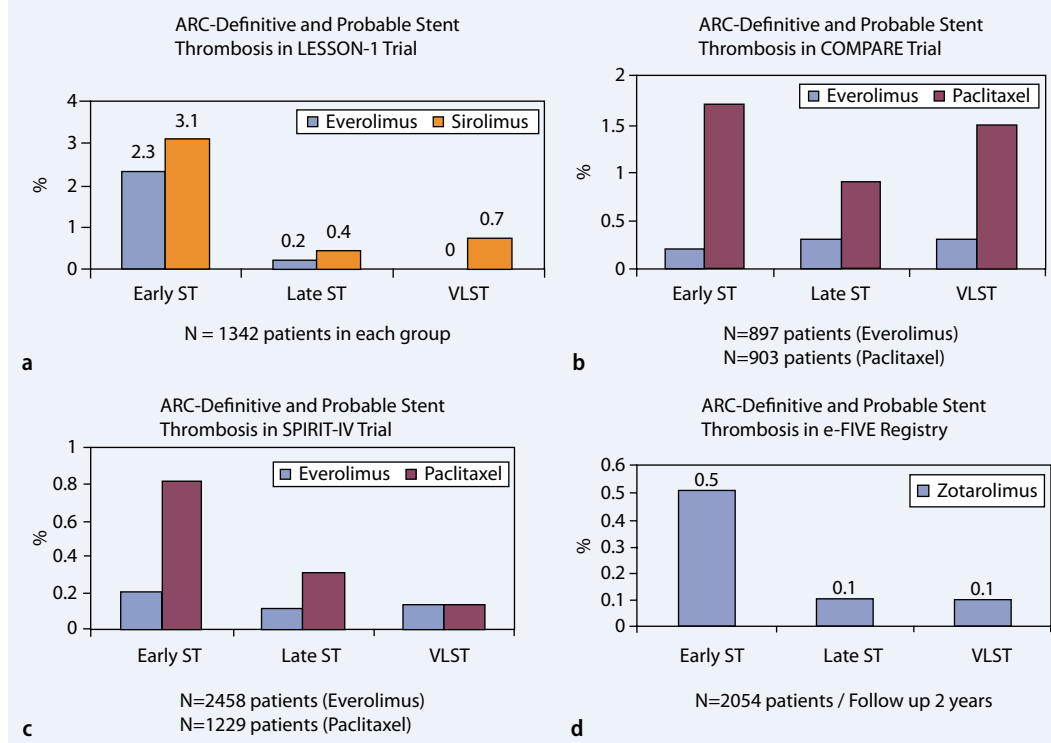
### Häufigkeit und Zeitpunkt der ST

Die meisten Fälle treten innerhalb der ersten 30 Tage nach Stent-Implantation auf und dies unabhängig vom Stent-Typ.

### DES der 1. Generation

DES der 1. Generation sind der Sirolimus-beschichtete Stent (SES: Cypher, Cypher-Select, Cypher-Select Plus; Cordis, J&J) und der Paclitaxel-beschichtete Stent (PES: Taxus, Taxus-Liberté; Boston Sci.), die 2003 und 2004 auf den Markt kamen. Diese beiden Stents bestehen aus Edelstahl und haben ein relativ dickes Gitter (132–140 µm) mit einem dauerhaften Polymer. Randomisierte Studien und Register zeigten ähnliche Raten früher ST für BMS und DES der 1. Generation (BMS: 0,6–1,2%; SES: 0,5%–1,0%; PES 0,6–1,0% [12, 13, 14]).

Eine Metaanalyse von 38 Studien mit 18.023 Patienten ergab 0,7% (BMS und PES) sowie 0,8% (SES) nach ARC definierte definitive frühe ST. Die Inzidenz für späte ST in derselben Studie war ebenfalls



**Abb. 1** ◀ Inzidenz von frühen, späten und sehr späten ST im Vergleich von DES der 1. und 2. Generation: **a** „Real-world“-Patienten mit einem SES der 1. Generation oder einem EES der 2. Generation; nach 3 Jahren wurde in der Everolimus-Gruppe keine sehr späte ST beobachtet (Daten von Räber et al., 2010). **b** „Real-world“-Patienten mit einem PES der 1. Generation oder einem EES der 2. Generation (Daten von Smits et al., 2010); **c** „Real-world“-Patienten mit einem PES der 1. Generation oder einem EES der 2. Generation (Daten von Keraikes et al., 2010); **d** „Real-world“-Patienten mit einem ZES der 2. Generation; 2 Fälle von sehr späten ST wurden nach 2 Jahren Follow-up beobachtet (Daten von Meredith et al., 2010)

vergleichbar (BMS: 0,35%; PES: 0,37%; SES: 0,34%; [15]). Diese Daten wurden von einer weiteren Metaanalyse, die je 4 randomisierte Doppelblindstudien (PES vs. BMS und SES vs. BMS) verglichen hat, bestätigt [16].

2006 kamen Bedenken hinsichtlich der Sicherheit von DES auf, da das langfristige Follow-up von DES mehr sehr späte Stent-Thrombosen zeigte als bei BMS. Dieses Resultat fand man z. B. in einer gepoolten Analyse von 9 Studien im Vergleich von SES oder PES mit BMS (SES vs. BMS: 0,6% vs. 0%,  $p=0,03$ ; PES vs. BMS: 0,6% vs. 0,2%,  $p=0,03$ ; [17]). Eine weitere Metaanalyse von 28 Studien zeigte ebenfalls signifikant mehr sehr späte ST für DES (0,7%) als für BMS (0,1%) nach einem durchschnittlichen Follow-up von 29 Monaten [18].

Wenaweser et al. zeigten bei 192 ST-Patienten mit einem PES oder SES, dass 48% aller ST in den ersten 30 Tagen stattfanden, gefolgt von einem linearen Anstieg mit 0,53% pro Jahr nach 4 Jahren Follow-up [19]. Aus diesen Zahlen lässt sich nun klar schließen, dass sehr späte ST praktisch ausschließlich mit DES assoziiert sind.

Nach Abwägung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses, gemessen anhand der Sterblichkeits- und Myokardinfarktrate, fand

man aber keinen Unterschied zwischen DES und BMS [15, 17, 18, 20, 21]. Dazu kommt noch, dass die meisten Studien sekundäre ST ausgeschlossen haben und daher Stents mit einer tieferen Reinterventionsrate (DES) eine falsch-hohe ST-Inzidenz aufweisen.

## DES der 2. Generation

DES der 2. Generation umfassen die Everolimus-beschichteten Stents (EES: Xience-V, Xience-Prime; Abbott/Promus, Promus-Element; Boston Sci.) und die Zotarolimus-beschichteten Stents (ZES: Endeavour-Sprint, Endeavour-Resolutes, Resolutes-Integrity; Medtronic). DES der 2. Generation setzen eine geringere Menge des jeweiligen Limus-Analogens frei und bestehen aus einem im Vergleich zu Erstgenerations-DES dünneren Kobalt-Chrom-Gitter. Diese Stents sind in der Prävention von ST und Restenose effektiver als DES der 1. Generation. In den im Folgenden erwähnten Studien wurden die ST gemäß ARC als definitiv und wahrscheinlich definiert.

### Everolimus-beschichteter Stent

Die Rate von frühen und späten ST sank auf 0,3% für den EES ( $n=2458$ ) im Vergleich zu 1,1% für den PES ( $n=1229$ ) in

der 2:1-randomisierten SPIRIT-IV-Studie [22]. In der randomisierten COMPARE-Studie (EES,  $n=897$ , vs. PES,  $n=900$ ), die eine Population von „all-comers“ beinhaltete, beobachtete man ebenfalls einen Rückgang der Anzahl an ST (frühe ST: 0,2% [EES] vs. 2,0% [PES]; späte ST: 0,4% vs. 0,9%; total: 0,7% vs. 3% nach 1 Jahr; [23]).

Die ersten vielversprechenden Resultate des langfristigen Follow-up dieser beiden Studien wurden am TCT-Symposium in Washington präsentiert. Nach 2 Jahren zeigte die SPIRIT-IV-Studie nicht nur eine Senkung der ST-Rate um zwei Drittel (0,4% vs. 1,2%;  $p=0,008$ ), sondern auch eine Reduktion des primären Endpunkts („target lesion failure“, TLF: Herztod, Myokardinfarkt oder Revaskularisation im Bereich des behandelten Gefäßes) auf 7% (EES) gegenüber 10% (PES;  $p=0,003$ ). Gleichmaßen fand man bei der COMPARE-Studie nach 2 Jahren eine Rate von 0,3% sehr später ST für den EES im Vergleich zu 1,5% für den PES ( $p=0,01$ ). Der primäre Endpunkt (MACE: alle Todesfälle, Myokardinfarkt, Revaskularisation des Zielgefäßes) verringerte sich auf 9% für den EES gegenüber 13,7% für den PES ( $p=0,0016$ ; Smits, TCT-Symp. 2010). Noch bessere Zahlen zeigte die nichtrandomisierte LESSON-1-Studie, die mittels

„propensity score matching“ je 1342 EES- und SES-„Real world“-Patienten mit einem Follow-up von bis zu 3 Jahren verglichen. In der EES-Gruppe wurde keine sehr späte ST beobachtet, während in der SES-Gruppe 7 (0,7%) sehr späte ST stattgefunden haben (Räber et al., ESC 2010; **Abb. 1**).

### Zotarolimus-beschichteter Stent

Der ZES wurde in der randomisierten Endeavor-IV-Studie mit dem PES verglichen. Nach 3 Jahren Follow-up von 1548 Patienten konnte man keinen signifikanten Unterschied in der ST-Rate feststellen (ZES: 1,1%, PES: 1,7%,  $p=0,38$ ). Sehr späte ST waren aber entscheidend seltener in der ZES-Gruppe (0,1% vs. 1,6%,  $p=0,04$ ), und der „primary endpoint“ („target lesion failure“, TLF: Herztod, Myokardinfarkt oder Revaskularisation im Bereich des behandelten Gefäßes) ebenso (12,3% vs. 15,9%,  $p=0,049$ ; [24]). Eine gepoolte Metaanalyse der 6 Endeavour-Studien, die 2132 ZES-Patienten mit einem mittleren Follow-up von 4,1 Jahren beinhaltete, publizierte folgende ST-Raten: kumulativ 0,8%, frühe ST 0,3%, späte ST 0,3% und sehr späte ST 0,2% [25].

Ein Langzeitregister von über 2000 „Real-world“-Patienten zeigte eine kumulative ST-Rate von 0,6% nach 1 Jahr und 0,7% nach 2 Jahren ([26]; **Abb. 1**).

### DES der 3. Generation

Der Begriff DES der 3. Generation wird für Stents mit einem bioresorbierbaren Polymer, das einen Limus-Analogen freisetzt, benutzt. Deren Ziel ist es, den langfristigen Kontakt zwischen dem Polymer und der Gefäßwand zu verhindern, um eventuelle Nebenwirkungen wie Hypersensibilitätsreaktionen vorzubeugen. Zu dieser Gruppe zählen der Biolimus- (BES: Biomatrix, Biomatrix-Flex, Biosensors Int. und Nobori, Terumo), der Sirolimus- (rSES: NeVO; Cordis, J&J) und der Everolimus-beschichtete Stent (rEES: Synergy; Boston Sci.).

Bei diesen neueren Stents gibt es noch keine großen Studien mit längerem Follow-up. Die aktuell wichtigste ist die randomisierte LEADERS-Studie, die den BES (857 Patienten) mit einem SES der 1. Generation (850 Patienten) vergleicht. Die

Herz 2011 · 36:241–253 DOI 10.1007/s00059-011-3464-1  
© Urban & Vogel 2011

M. Oberhänsli · S. Puricel · M. Togni · S. Cook

### Koronare Stent-Thrombosen. Was gibt es Neues für 2011?

#### Zusammenfassung

Stent-Thrombosen (ST) stellen eine schwerwiegende Komplikation der perkutanen Behandlung der koronaren Herzkrankheit dar und sind mit einer hohen Sterblichkeitsrate von bis zu 45% verbunden. Bare-Metal-Stents (BMS) und Drug-Eluting-Stents (DES) haben eine ähnliche Inzidenz für frühe (0,6–1,2%) und späte (0,3–0,4%) ST. Sehr späte ST (über 1 Jahr nach Stent-Implantation) weisen einen unabhängigen pathogenetischen Mechanismus auf und werden fast ausschließlich nach der Implantation von DES der 1. Generation mit einer Rate von 0,6% Ereignissen/Jahr beobachtet. Starke Determinanten für das Auftreten früher und später ST sind eine unzureichende Thrombozytenaggregationshemmertherapie, ein akutes Koronarsyndrom, Auftreten von Komplikationen während des Eingriffs, das unmittelbare postprozedurale Resultat sowie Begleiterkrankungen des Patienten. Sehr späte ST haben eine eigenständige Pathogenese – eine direkt medikamentös bedingte Hemmung der Reen-

dothelialisierung und eine durch das Medikament oder das Polymer des Stent verursachte chronische Entzündung der Gefäßwand mit in der Folge gestörter Reendothelialisierung, welche zu einem positivem Remodelling der Arterienwand mit sekundärer Malapposition des Stent führt. In der Prävention der ST spielt die duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie eine zentrale Rolle. Das vorzeitige Absetzen dieser Therapie in den ersten 6 Monaten nach Stent-Implantation führt zu einer erhöhten Inzidenz von ST. Zur Prävention gehört auch der Fortschritt. Erfreulicherweise haben die Verwendung von DES der 2. Generation und neue Thrombozytenaggregationshemmertherapien die Inzidenz der ST signifikant verringert.

#### Schlüsselwörter

Stent-Thrombose ·  
Medikamentenfreisetzender Stent ·  
Myokardinfarkt · Determinanten

### Coronary stent thrombosis. What's new in 2011?

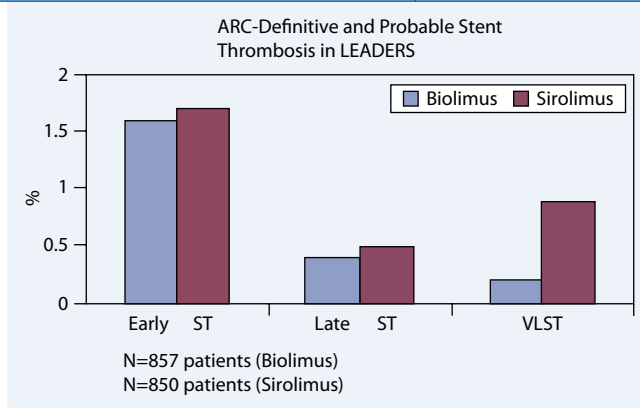
#### Abstract

Stent thrombosis (ST) is a serious complication of percutaneous coronary interventions (PCI) with high mortality rates of up to 45%. Bare metal stents (BMS) and drug-eluting stents (DES) present similar rates of early (0.6%–1.2%) and late (0.3%–0.4%) ST. Very late ST is a specific entity after implantation of first-generation DES (sirolimus and paclitaxel) with an observed rate at 0.6% events/year. Strong predictors for early and late ST include: inadequate platelet inhibition, acute coronary syndromes (ACS), procedure-related factors such as stent underexpansion or dissection and patient-related factors such as diabetes, renal failure or a low left ventricular ejection fraction. Very late ST has been associated with delayed endothelial healing and drug-induced hypersensitivity reaction with

exaggerated positive vessel remodeling, secondary incomplete stent apposition and paradoxical vasoconstriction. Dual antiplatelet therapy plays a key role in the prevention of ST. Premature dual antiplatelet therapy interruption (<6 months after PCI) and clopidogrel resistance (25% of patients) are strongly associated with ST. Finally, promising new pharmacologic agents such as prasugrel and ticagrelor have been introduced, permitting more predictable inhibition of platelet aggregation and enabling a further reduction in ST risk.

#### Keywords

Stent thrombosis · Drug-eluting stent ·  
Myocardial infarction · Predictors



Raten von frühen und späten ST fielen in beiden Gruppen gleich und respektiv 1,6% vs. 1,7% und 0,4% vs. 0,5% zu Gunsten des BES aus. Nach 3 Jahren sank aber die Anzahl sehr später ST auf 0,2% für den BES gegenüber 0,9% für den SES. Bemerkenswert ist, dass in der BES-Gruppe zwischen dem 2. und dem 3. Jahr keine ST beobachtet wurde (Serruys, TCT-Symp. 2010). Der rSES zeigte im Vergleich mit dem PES bei 394 randomisierten Patienten keine ST nach 6 Monaten ([27]; ■ **Abb. 2**).

## Determinanten der ST

Die ST ist ein mehrstufiger Vorgang. Er entsteht bei Vorhandensein prothrombotischer Faktoren wie ein zu langsamer oder turbulenter Koronarfluss, eine unvollständige oder nichtfunktionelle Endothelschicht und aktivierte Thrombozyten. Stent-Thrombosen treten in allen Fällen in Gegenwart eines lokalen strukturellen Problems oder bei Hyperkoagulabilität, die z. B. bei Entzündung gesehen wird, auf. Die aktuelle Erfahrung weist uns darauf hin, dass die Auslöser je nach zeitlichem Auftreten der ST unterschiedlich sind und dass das Risiko, eine ST zu erleiden, mit der Zeit abnimmt. In ■ **Tab. 1** werden die Determinanten der frühen und späten ST einiger Studien zusammengefasst.

## Frühe ST

Die frühe Periode nach der Stent-Implantation ist wegen der Häufung von Risikofaktoren wie vollständiges Fehlen der Endothelschicht und Präsenz lokaler Entzündung, die durch die Angioplastie ausgelöst wird, prothrombotisch per se. Wenn noch andere Fakto-

ren wie ein durch lokale strukturelle Probleme (Dissektion, Hämatom oder distale Embolisation) verlangsamter Fluss, eine verminderte linksventrikuläre Funktion oder eine unvollständige Hemmung der Thrombozyten hinzukommen, steigt das Risiko der ST umso mehr. Starke Prädiktoren für die frühe ST sind prozedurales Resultat, unzureichende Thrombozytenaggregationshemmung (Non-Compliance, operative Eingriffe, Blutungen) und akutes Koronarsyndrom (■ **Abb. 3**). Folgende vom Eingriff abhängige Faktoren wurden als Risikofaktoren für frühe ST identifiziert [10, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36]:

- Einsetzen mehrerer Stents,
- Überlappung der Stents,
- tiefer maximaler Inflationsdruck,
- kleine Ballongröße mit ungenügender Ausdehnung des Stent,
- kleine Stents,
- Dissektion,
- Einsetzen von Stents in Bifurkationen oder in den Ramus interventricularis anterior,
- zunehmende Stent-Länge,
- Unterdimensionierung des Stent,
- kleiner finaler Lumendurchmesser.

Das akute Koronarsyndrom ist mit einem hohen Risiko für frühe ST verbunden [10, 29, 31]. Dies ergibt sich aus der Akkumulation von mehreren prothrombotischen Faktoren [36]:

- Belastung durch die Thrombusmasse am Ort der Plaque-Ruptur,
- verlangsamter Blutfluss durch distale Embolisation von thrombotischem Material mit Obstruktion der Mikrozirkulation,
- unvollständige Stent-Ausdehnung im Zusammenhang mit der Auflö-

**Abb. 2** ◀ Inzidenz von frühen, späten und sehr späten ST bei „Real-world“-Patienten mit einem SES der 1. Generation oder einem BES der 3. Generation mit einem Follow-up von bis zu 3 Jahren. Zwischen dem 2. und 3. Jahr wurde in der BES-Gruppe keine sehr späte ST beobachtet (Daten von Serruys et al., 2010)

sung des ursprünglich an die Gefäßwand gestenteten Thrombus oder Stent-Mismatch (nicht ausreichende Ausdehnung oder Unterdimensionierung),

- lokale Entzündung und Nekrose der Plaque oder Prolaps der Plaque durch das Stent-Gitter.

Schliesslich wurden folgende Komorbiditäten als wichtige Determinanten für die frühe ST identifiziert [10, 28, 29, 30, 37]:

- Nierenversagen,
- Diabetes mellitus,
- Malignomenkrankungen,
- Hypertonie,
- koronare Mehrgefässerkrankung,
- tiefe LVEF.

Die wichtigste Determinante für frühe, aber auch späte ST (von 6–9 Monaten) ist das Absetzen einer dualen Antiaggregation bzw. das Fehlen der Thienopyridinmedikation zum Zeitpunkt der ST. In mehreren Studien war dies wiederholt der stärkste Prädiktor für das Ausreten einer ST [10, 28, 30, 37, 38, 39]. Lasala et al. zeigten, dass bei frühzeitigem Absetzen des Thienopyridins das Risiko, eine frühe ST zu entwickeln, 14-fach und das Risiko, eine späte ST [40] zu entwickeln, 2-fach erhöht ist. Die Ursachen des Absetzens der dualen Antiaggregation oder der Ineffizienz der Thrombozytenaggregationshemmertherapie werden weiter unten diskutiert (■ **Abb. 4**).

## Späte ST

Die Determinanten für eine späte ST ähneln denen der frühen ST. Da die durch den Eingriff verursachten akuten Risikofaktoren wegfallen, nimmt die Inzidenz der ST im Verlauf ab. Das akute Koronarsyndrom und eine unterbrochene/abgesetzte Thrombozytenaggregationshemmertherapie sind weiterhin die beiden wichtigsten Determinanten. Analog sind prozedurale Faktoren wie Stent-Länge, in Bifurkationen oder in den Ramus interventricularis anterior eingesetzte Stents, Unterdimensionierung des Stent oder kleiner finaler Lumendurchmesser, Dissektion sowie niedriger TIMI-Fluss Prädiktoren für eine späte ST (■ **Abb. 5**). Die patientenbezogenen Faktoren sind

| Studie                           | Stent-Typ          | Anzahl Patienten | Fol-low-up | ST total           | Frühe ST | Späte ST | Sehr späte ST | Risikofaktoren, frühe ST   | Risikofaktoren, späte ST   | Risikofaktoren, over-all  |
|----------------------------------|--------------------|------------------|------------|--------------------|----------|----------|---------------|--|--|---|
| ESTROFA                          | SES 37%<br>PES 63% | 23500            | 22 M       | 2,0% (D)<br>N=301  | 49,5%    | 30%      | 20,5%         | AKS<br>STEMI<br>Niereninsuffizienz<br>Diabetes<br>Länge des Stent<br>LAD Stenting  | STEMI<br>LAD Stenting<br>Länge des Stent<br>U. von DTAT  |   |
| Dutch Stent Thrombo-sis Registry | BMS 64%<br>DES 36% | 21009            | 30,9 M     | 2,1% (D)<br>N=437  | 73,2%    | 13,3%    | 13,5%         | U. von Clopidogrel<br>Unterdimensionierung<br>Dissektion<br>TIMI-Fluss <3<br>KHK vor dem Stent<br>Malignität<br>LVEF <30%<br>Kein Aspirin<br>Bifurkation | U. von Clopidogrel<br>Unterdimensio-nierung<br>Malignität<br>KHK vor dem Stent<br>PAV<br>Diabetes<br>Bifurkation |   |
| The Bern-Rotterdam Cohort        | SES 47%<br>PES 53% | 8146             | 3 J        | 2,9% (D)<br>N=152  | 59%      | 17%      | 24%           | Hypertonie<br>AKS<br>Bifurkation   | Familiengeschichte pos. für KHK  | AKS<br>Diabetes   |
| Kuchula-kanti et al.             | SES 72%<br>PES 28% | 2974             | 6 M        | 1,3%<br>N=38       | 79%      | 21%      |               |  |  | Niereninsuffizienz<br>Bifurkation<br>In-stent-Restenose<br>U. von Clopidogrel   |
| Iakovou et al.                   | SES 48%<br>PES 52% | 2229             | 9 M        | 1,3%<br>N=29       | 48%      | 52%      |               | U. von Clopidogrel<br>Niereninsuffizienz<br>Bifurkation<br>Diabetes<br>Verminderte LVEF<br>Lange Stents  | U. von Clopidogrel<br>Bifurkation<br>Verminderte LVEF  | U. von Clopidogrel<br>Niereninsuffizienz<br>Bifurkation<br>Diabetes<br>Verminderte LVEF   |
| Airolti et al.                   | SES 53%<br>PES 47% | 3021             | 18 M       | 1,9% (D/W)<br>N=58 | 47%      | 37%      | 11%           |  |  | U. von Clopidogrel in den ersten 6 Monaten<br>Vorherige Brachytherapie<br>LVEF <30%<br>Lange Stents<br>Kleiner Gefäßdurchmesser |
| Park et al.                      | SES 81%<br>PES 19% | 1911             | 19,4 M     | 0,8% (D/W)<br>N=15 | 25%      | 75       | %             | STEMI  | U. von Clopidogrel<br>Niereninsuffizienz   | U. von Clopidogrel<br>STEMI<br>Lange Stents   |

AKS Akutes Koronarsyndrom. LAD Left anterior descending artery. KHK Koronare Herzkrankheit. U Unterbruch. DTAT Duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie.

Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, tiefe LVEF, periphere arterielle Verschlusskrankheit und Malignomerkrankungen [10, 28, 29, 30, 41]. Nennenswert ist, dass die identifizierten Risikofaktoren einer späten ST in den 3 größten hier erwähnten Studien nach ARC-Definition eigentlich denen der späten und sehr späten ST entsprechen. Eine Studie aus Japan mit dem größten je erstellten Register von 611 definitiven ST nach SES-Implantation hat die Gruppen mit frühen ST und späten/sehr späten ST direkt verglichen. Patienten mit später/sehr später ST hatten öfter Niereninsuffizienz (mit und ohne Dialysebedürftigkeit), waren jünger und hatten öfter eine vorangegangene chroni-

sche Obstruktion des behandelten Gefäßes oder eine Vorgeschichte einer perkutanen koronaren Intervention. In derselben Studie fand man auch, dass Patienten mit einer späten ST einen tieferen TIMI-Fluss hatten als Patienten mit früher oder sehr später ST. Eine mögliche Ursache könnte die zugrunde liegende Restenose bei der Gruppe mit später ST sein. Die Restenose ist eine Komplikation, welche im 1. Jahr nach Stent-Implantation auftritt [42].

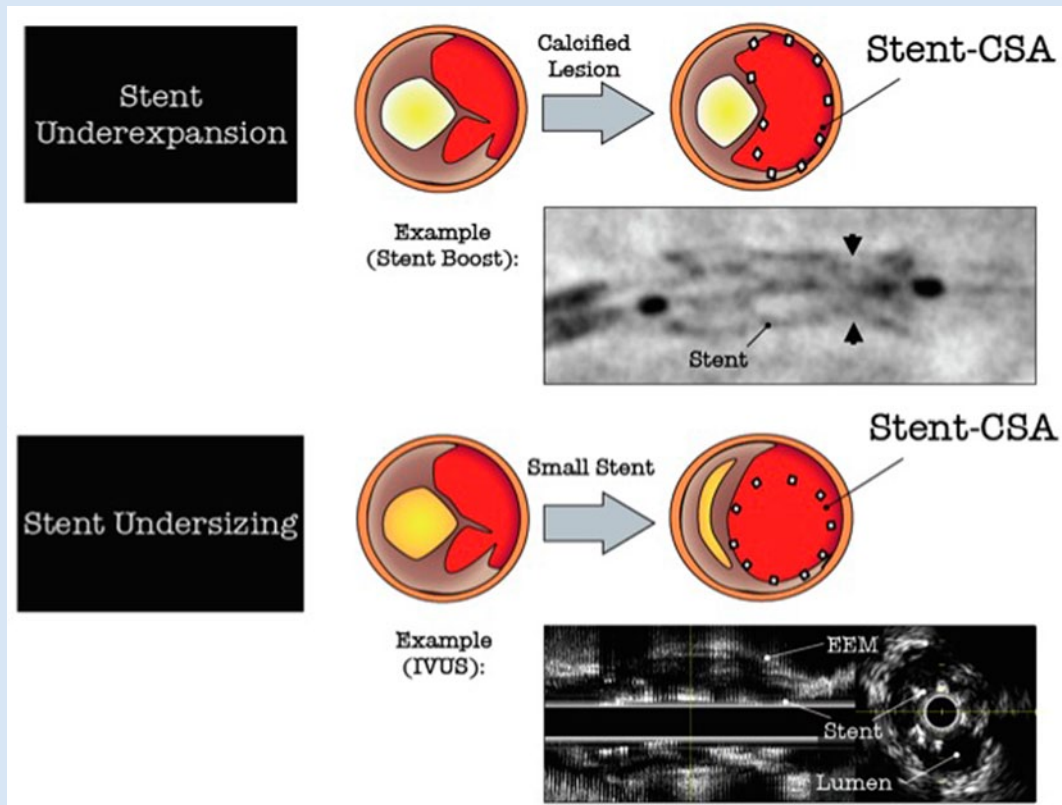
Zusammengefasst weisen uns die bisher gesammelten Erkenntnisse darauf hin, zur Vermeidung der frühen und der späten ST möglichst ein optimales prozedurales Resultat der perkutanen koronaren

Intervention anzustreben und eine effiziente, ununterbrochene Thrombozytenaggregationshemmertherapie sicherzustellen.

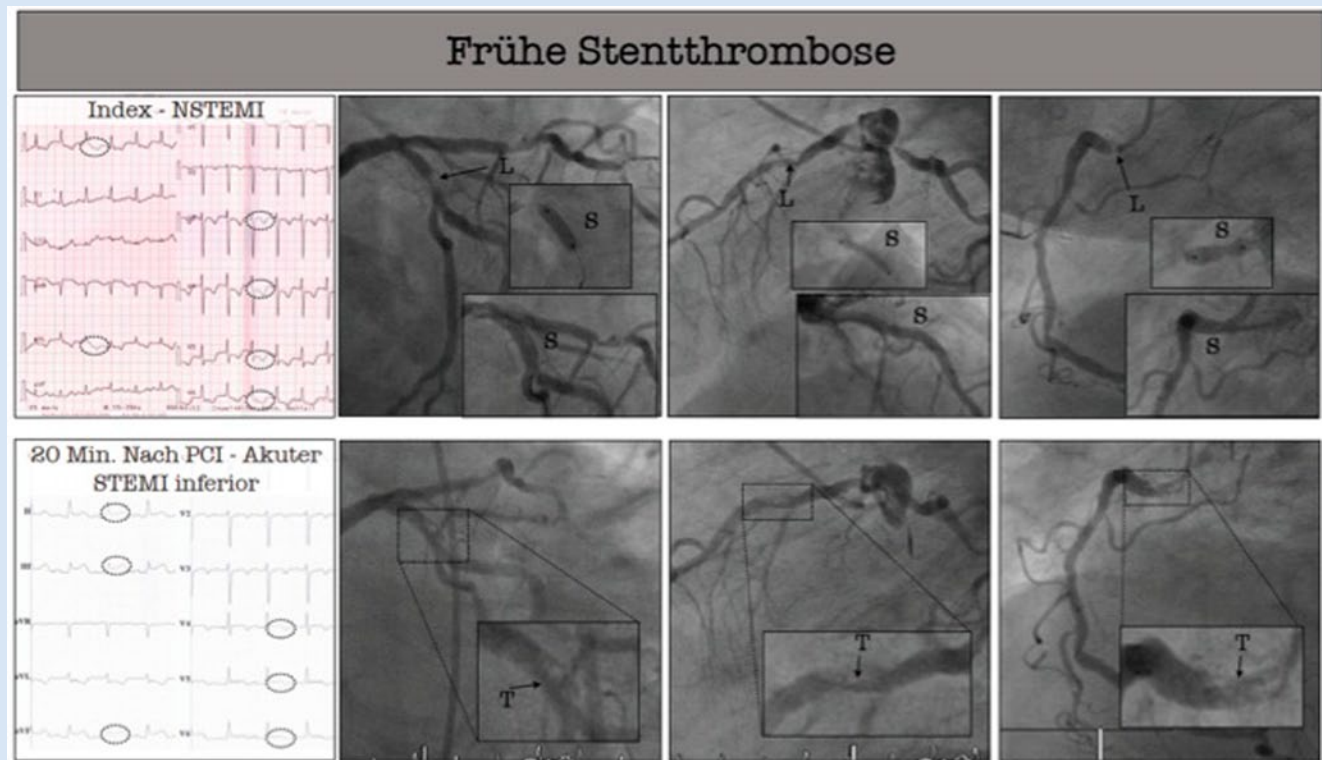
## Sehr späte ST

Die sehr späte ST ist eine getrennte Entität, die v. a. als Komplikation nach Implantation eines DES der 1. Generation auftritt. Die Mechanismen sind noch nicht ganz verstanden, aber im Mittelpunkt steht sicher ein entzündlicher Prozess, der entweder durch das Medikament oder/und das Polymer ausgelöst wird. Wiederholt wurden in Autopsie- oder Ultraschallstudien ausgedehnte Überempfindlichkeitsreak-





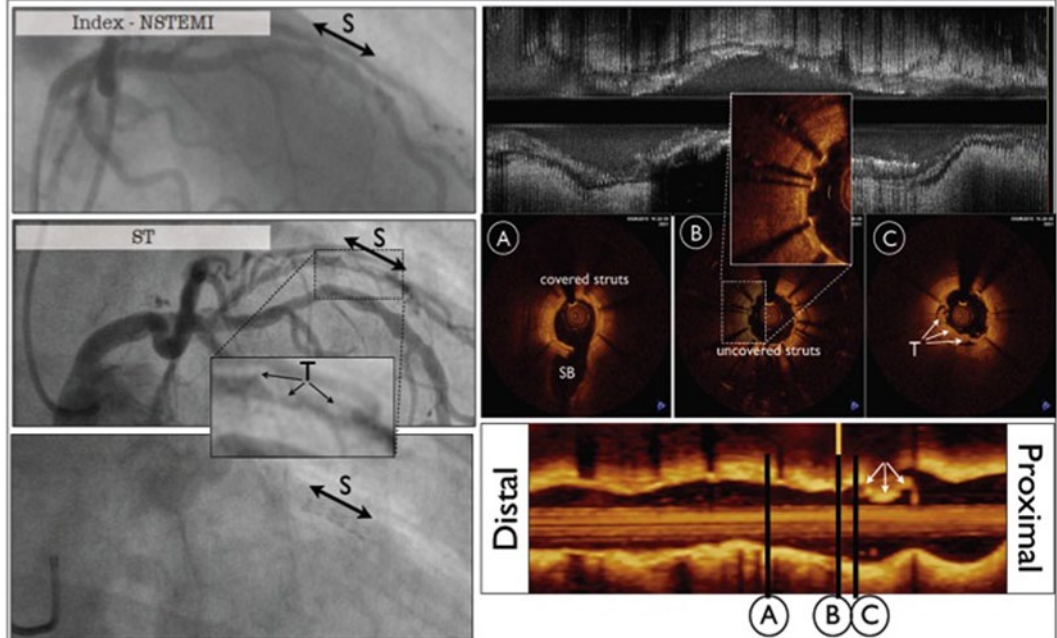
**Abb. 3** ◀ Beispiel von 2 Determinanten früher ST: ungenügende Ausdehnung des Stent bei vorhandener Kalzium-Plaque und ein zu klein dimensionierter Stent, ebenfalls bei einer Kalzium-Plaque (CSA „cross sectional area“)



**Abb. 4** ▶ Beispiel einer perakuten, simultanen Dreiaast-ST (20 min nach PCI aller 3 Kranzarterien): Die Patientin hatte eine Clopidogrel-Resistenz (L Läsion, S Stent, T Thrombose)

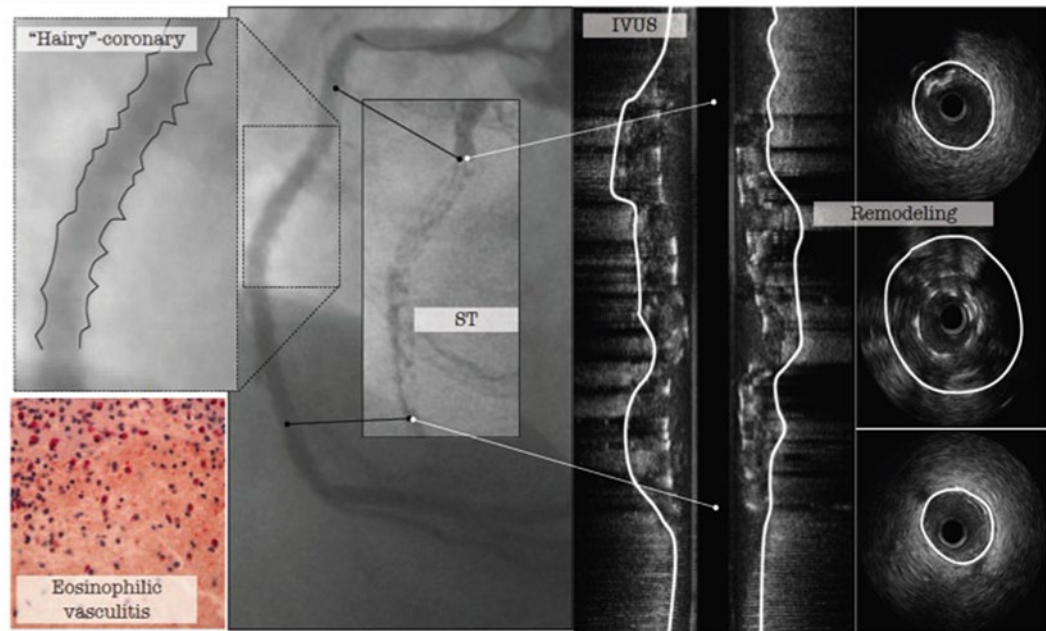
## Späte Stentthrombose

**Abb. 5** ▶ Beispiel einer späten ST: Das Angiogramm zeigt eine ST im Ramus diagonalis bei einem unvollständig ausgedehnten Stent; der IVUS erlaubt es, ein Remodelling mit sekundärer Malapposition auszuschließen, und die OCT bestätigt die ST im Bereich des unbedeckten Stent-Gitters (S Stent, T Thrombose, SB Stent-Boost)



## Sehr Späte Stentthrombose

**Abb. 6** ▶ Typisches Beispiel einer sehr späten ST bei einem DES der 1. Generation: Die Koronarographie dieses Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt zeigt einen thrombotischen Verschluss des Stent. Der IVUS weist ein Remodelling mit sekundärer Malapposition der Arterienwand nach. Die Analyse des Thrombus zeigt eine eosinophile Infiltration. Nach Wiedereröffnung des Gefäßes findet sich in der Angiographie das typische Bild einer Malapposition („hairy coronary“)



tionen entlang des gestenteten Gefäßesegments gefunden. Folgende Mechanismen können zur späten ST führen [43, 44]:

- Ein verspätetes Abheilen der Intima mit verzögerter Reendothelialisierung, die einerseits durch das Medikament, andererseits durch die Entzündung ausgelöst wird, führt zur Bildung eines Thrombus auf frei dem Gefäßlumen zugewandten Teilen des

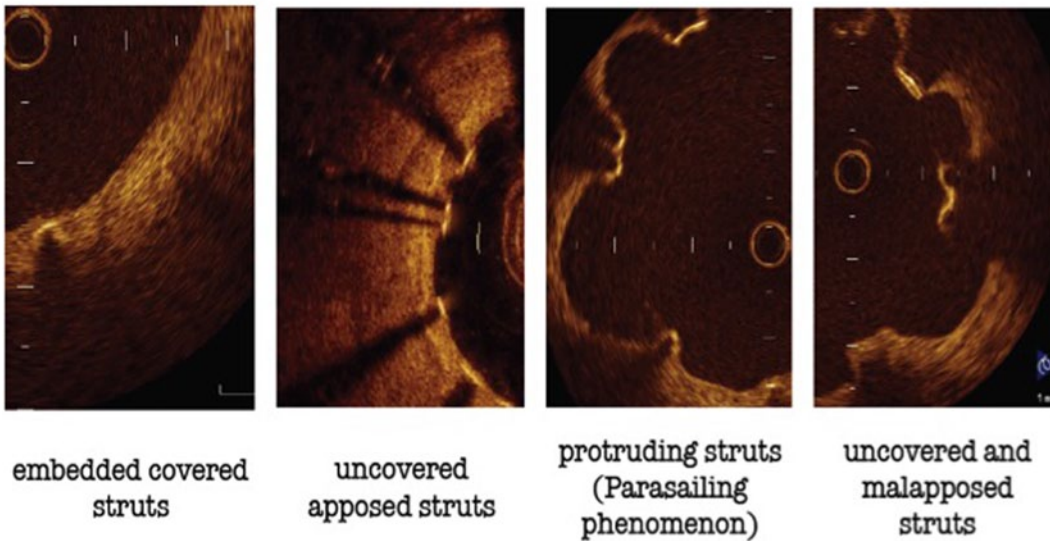
Stent-Gitters. Dieses Phänomen wurde ausführlich in Studien mit Angioskopie [45], Ultraschall (IVUS), optischer Kohärenztomographie (OCT; [46]) und Post-mortem-Analysen [43, 47] dokumentiert. Hinzu kommt noch die prothrombotische Wirkung der lokalen Entzündung. Die verzögerte Reendothelialisierung ist nicht die einzige Erklärung für sehr spä-

te ST. Kato et al. zeigten, dass 24% der SES nach 12 Monaten komplett bedeckt waren [48].

- Eine chronische Entzündung kann zu einem positiven Remodelling der Arterienwand führen, mit Ablösung des Stent von der sich ausbreitenden Wand und einer sog. sekundären Malapposition. Dieser Mechanismus könnte wiederum zu ST füh-

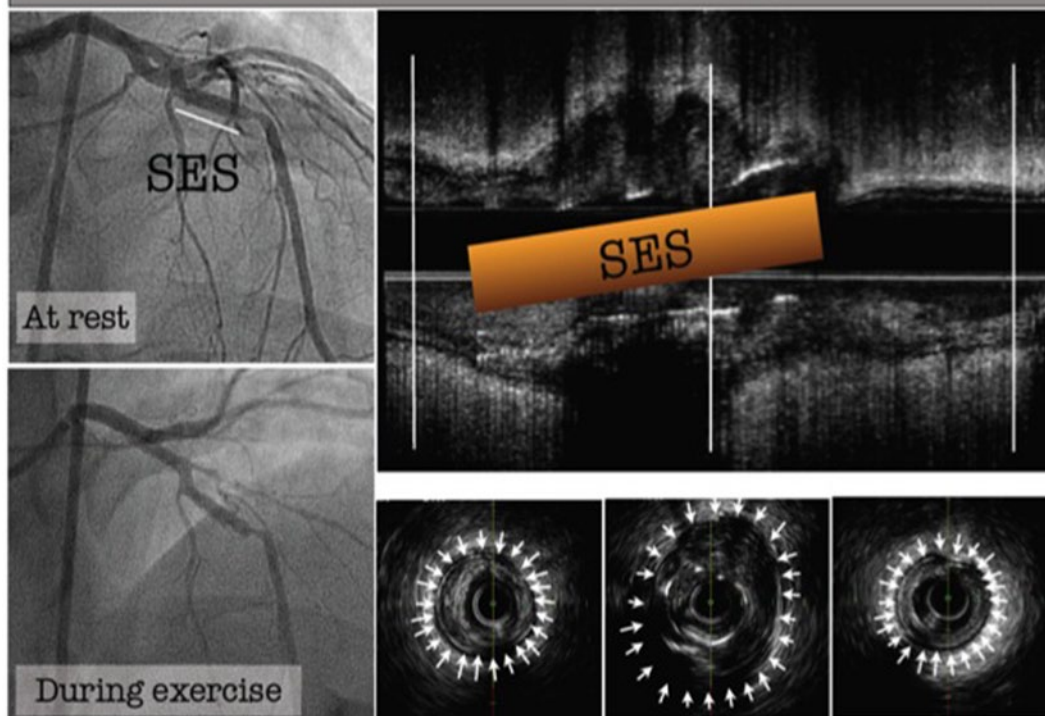


## OCT to assess vascular healing



**Abb. 7** ◀ Typische OCT-Bilder (v. li. n. re.): normal eingebetteter und bedeckter Stent, teilweise nicht reendothelialisierter Stent, „parasailing phenomenon“, unbedeckter Stent mit sekundärer Malapposition (Klassifikation gemäß [55])

## Incomplete Stent Apposition is Associated with Paradoxal Vasoconstriction During Exercise



**Abb. 8** ◀ Beispiel einer paradoxen Vasokonstriktion am Stent-Ausgang eines SES während eines Stresstests bei einem Patienten mit sekundärer Malapposition (IVUS)

ren. Stents mit sekundärer Malapposition wurden vermehrt in DES der 1. Generation im Vergleich mit BMS gefunden, und bei sehr späten ST wurde dieses Phänomen ebenfalls häufiger beobachtet [43, 49, 50, 51]. Eine eosinophile Infiltration in Thromben, die für sehr späte ST in Stents mit sekundärer Malapposition verantwortlich

waren, weist auch auf eine chronische entzündliche Hypersensitivitätsreaktion hin ([49]; ■ **Abb. 6**). Die verbesserte Bildqualität, die mit OCT ermöglicht wurde, zeigte bei Stents mit sekundärer Malapposition ein weiteres Phänomen („parasailing phenomenon“), bei dem sich die abgelöste Arterienwand an gewissen Punkten

noch an den Stent heftet. Die Ursachen und Konsequenzen dieses Phänomens sind nicht klar (■ **Abb. 7**).  
 — DES der 1. Generation sind mit einer paradoxen Vasokonstriktion an beiden Extremitäten des Stent assoziiert, wie es bei Patienten mittels Stresstest und gleichzeitigem Angiogramm nachgewiesen wurde [52, 53]. Diese



endotheliale Funktionsstörung könnte auch eine Mitursache für sehr späte ST darstellen (■ **Abb. 8**).

- Anhaltende entzündliche Aktivität der Plaque hinter dem nicht gedeckten Stent-Gitter – ein histopathologisches Pattern, das bei DES der 1. Generation gesehen wurde – kann eventuell auch zu sehr späten ST beitragen [54].

Ob das Medikament selbst auch direkt eine Rolle bei sehr späten ST spielt, ist fraglich, da es normalerweise nach 1 Jahr komplett abgebaut ist. Es wurde aber für Sirolimus und Paclitaxel festgestellt, dass beide Substanzen die Expressierung von „tissue endothelial factor“, der hauptsächlich die Faktoren IX und X aktiviert, verstärken und daher eventuell auch das Risiko für ST erhöhen [56, 57].

Wahrscheinlich bringt eine duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie nach 6 Monaten keine großen Vorteile [10, 28], dies wird aber weiter unten noch etwas detaillierter diskutiert.

Demographische Faktoren, die spezifisch mit sehr späten ST assoziiert sind, wurden durch Kimura et al. in der eingangs erwähnten Studie zum ersten Mal spezifisch untersucht. Von den 611 in dieser Studie untersuchten SES-Patienten hatten 322 eine frühe, 105 eine späte und 184 eine sehr späte ST. Im Vergleich zur Gruppe von späten ST und sehr späten ST waren die Patienten mit einer späten ST öfter von Herzinsuffizienz, Dialyse oder Diabetes mellitus betroffen oder hatten einen BMI von unter 25 kg/m<sup>2</sup>. Raucher und jüngere Patienten fanden sich häufiger in der Gruppe mit sehr späten ST. Determinanten, die mit dem Eingriff selbst verbunden sind, wurden nicht gefunden [42]. Interessanterweise wurden in dieser Studie außer Rauchen und geringem Lebensalter keine spezifischen Prädiktoren für sehr späte ST identifiziert. Dies verstärkt nun die Theorie, dass sehr späte ST von einem lokalen Prozess verursacht werden und dass sie von demographischen oder durch den Eingriff verursachten Faktoren unabhängig sind. Dazu kommt noch, dass das junge Alter und das Rauchen die entzündliche Reaktion verstärken könnten.

## Konsequenzen von ST

ST sind mit einer hohen Myokardinfarkt- und Todesrate verbunden. Je nach Definition liegt die Mortalität 6 Monate nach einer ST zwischen 10 und 20% [32, 58, 59] für BMS und zwischen 15 und 40% für DES [10, 29, 30, 42, 60, 61, 62]. Nach längerem Follow-up sind die Zahlen vergleichbar. In der oben erwähnten RESTART-Studie z. B., dem aktuell größten Register von ST, lag die Mortalität 2 Jahre nach definitiver SES-Thrombose bei 25% für frühe, bei 28% für späte sowie bei 23% für sehr späte ST [42] und in einer ebenfalls oben erwähnten Analyse von 8 randomisierten Studien mit DES und BMS bei 31% (ARC: definitiv und wahrscheinliche ST) nach 4 Jahren Follow-up. Die Myokardinfarktrate ist natürlich nach einer ST sehr hoch und wurde je nach Studie in bis zu 90% der Fälle dokumentiert [42]. Unabhängige Determinanten für die Mortalität nach ST sind wegen der geringen Anzahl schwer zu identifizieren. Eine Studie fand, dass sehr späte ST, die Implantation eines Stent und das Nichterlangen einer optimalen Reperfusion 6 Monate nach ST unabhängige Determinanten für die erhöhte Mortalität sind [60]. Im RESTART-Register und in der ESTROFA-Studie [29] wurden aber keine Unterschiede in der Mortalität je nach Timing der ST [42] gefunden. Es wurde kein Unterschied in der Mortalität nach ST nach BMS- oder DES-Implantation nachgewiesen [60].

## Wie hoch ist das Risiko eines Rezidivs der ST?

Wieder helfen uns hier die großen Register, die aber sehr unterschiedliche Resultate publizierten: RESTART mit 5,9% [42] 2 Jahre und ESTROFA mit 4,6% [29] 1 Jahr nach ST sind ungefähr im gleichen Rahmen. Im Dutch Stent Thrombosis Registry hingegen waren es kumulativ 20% (definitive und wahrscheinliche ST) nach 3 Jahren [62] und sogar 36% in einer kleineren Studie [63]. Determinanten für rezidivierende ST sind wie beim ersten Ereignis persistierende Dissektionen, unzureichende Thrombozytenaggregationshemmertherapie [63] sowie Restthrombus und ein großer Gefäßdiameter [64].

## Möglichkeiten der Prävention von ST

Die duale Thrombozytenaggregationshemmertherapie spielt in der Prävention von ST eine zentrale Rolle, und die Unterbrechung dieser Therapie in den ersten 6 Monaten ist, wie eingangs diskutiert, der wichtigste Risikofaktor für frühe und späte ST [30, 37, 38]. Darum möchten wir hier kurz die diversen Möglichkeiten der verbesserten Thrombozytenaggregationshemmung diskutieren.

Der aktuelle Standard der Therapie ist die Kombinationstherapie von Aspirin und Clopidogrel [65, 66, 67]. Was die Prävention von ST angeht, zeigen 2 neuere Thrombozytenaggregationshemmer sehr überzeugende Resultate: In der TRITON-TIMI-38-Studie wurde durch das Thienopyridin Prasugrel im Vergleich mit Clopidogrel die Inzidenz von ST (ARC: definitiv und wahrscheinlich) nach 15 Monaten bei akutem Koronarsyndrom mehr als halbiert (1,1% vs. 2,4%;  $p < 0,001$ ), dies aber leider ohne Auswirkung auf die Lebenserwartung [68]. Die PLATO-Studie hingegen hat im Vergleich des Thienopyridins Ticagrelor mit Clopidogrel nicht nur eine signifikante Reduktion der ST (ARC: definitiv, wahrscheinlich und möglich) nach 12 Monaten auf 2,9% gegenüber 3,8% ( $p = 0,01$ ) erreicht, sondern auch eine Verminderung des „primary endpoint“ (Tod durch vaskuläre Ursachen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall) von 11,7% für Clopidogrel auf 9,8% für Ticagrelor ( $p < 0,001$ ) gezeigt [69]. Darum werden diese beiden Medikamente wahrscheinlich das Clopidogrel in den nächsten Jahren ersetzen. Eine Studie, dessen Resultate aber wegen ihrer retrospektiven Methode noch bestätigt werden müssen, hat mit einer 3-fachen Thrombozytenaggregationshemmertherapie mit Aspirin, Clopidogrel und Cilostazol gegenüber der Standardtherapie (Aspirin und Clopidogrel) bei über 4000 STEMI-Patienten eine eindeutige Reduktion der Mortalität gezeigt. Dass der Effekt auf den „primary endpoint“ nur durch eine Verminderung der ST erfolgte, ist sehr wahrscheinlich, wurde aber nicht analysiert [70].

Was ist nun die optimale Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie bei DES Patienten? Diese Fra-

ge ist heute noch nicht geklärt. Die European Society of Cardiology (ESC) empfiehlt eine Dauer von 6–12 Monaten nach elektiver Stent-Implantation und 12 Monaten bei Stent-Implantation nach akutem Koronarsyndrom [71]. Die ACC/AHA/SCAI-Richtlinien empfehlen 12 Monate, bei erhöhtem Blutungsrisiko jedoch eventuell weniger [72]. Das Absetzen von Clopidogrel in den ersten 6 Monaten erhöht zweifellos das ST-Risiko, doch zwischen 6 und 12 Monaten sind die Resultate sehr unterschiedlich und schwierig zu interpretieren: In 2 Registern wurde dies z. B. nicht bewiesen [10, 38], während andere eine signifikante Tendenz zu erhöhtem ST-Risiko oder Mortalität und Myokardinfarkt zeigten [62, 73, 74]. Die Empfehlung von 12 Monaten dualer Antiaggregation beruht also v. a. auf Expertenmeinung. Eine Verlängerung der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie auf über 1 Jahr hatte in einer randomisierten Studie weder Auswirkungen auf ST noch auf Myokardinfarkt und Mortalität [39].

Eine frühzeitige Unterbrechung der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie nach DES-Implantation, v. a. in den ersten 6 Monaten, muss natürlich in jedem Fall vermieden werden. In einer Studie von Ferreira-Gonzalez et al. haben über 14% der Patienten im 1. Jahr nach einer DES-Implantation einen der Thrombozytenhemmer (meistens das Clopidogrel) oder sogar beide Medikamente abgesetzt. Als Ursachen wurden Blutungen und invasive Prozeduren (50%), Entscheidung des Arztes (32%) und Absetzen auf Initiative des Patienten (18%) gefunden [75]; 2 weitere kleine Studien identifizierten eine schlechte Compliance als Hauptursache [76, 77]. Schlechte Compliance ist schwer zu identifizieren und wird wahrscheinlich unterschätzt. Sie kann aber sicher mittels sorgfältiger Einschätzung und Informieren des Patienten vermindert werden. Bei Patienten mit einer ungewissen Compliance sollten BMS bevorzugt werden. Determinanten für eine schlechte Compliance in der Studie von Ferreira-Gonzalez et al. waren Einwanderer und das Einnehmen einer psychotropen Medikation. Informationen an die mitbehandelnden Ärzte (z. B. Haus- oder Zahnarzt) sind ebenfalls wichtig, da die-

selbe Studie gezeigt hat, dass z. B. bei kleinen Blutungen und kleinen Eingriffen in der Hälfte der Fälle die duale Therapie inadäquaterweise gestoppt wird [75, 78].

Größere chirurgische Eingriffe müssen verschoben werden, da nicht nur das ST-Risiko erhöht ist, sondern auch perioperative Mortalität (5%) und Komplikationen (45% [79]). Wenn nicht anders möglich und falls die Gefahr von Blutungen unannehmbar hoch beurteilt wird, sollte Clopidogrel nicht länger als 5 Tage vor dem Eingriff abgesetzt und innerhalb von 48 Stunden wiederaufgenommen werden; Aspirin sollte nicht unterbrochen werden [80].

Bei Patienten mit einem unvermeidlichen, geplanten chirurgischen Eingriff oder einem klar erhöhten Blutungsrisiko sollte man im Notfall einen BMS wählen. Nicht nur das Absetzen der dualen Thrombozytenaggregationshemmertherapie, sondern auch eine Resistenz gegenüber Thrombozytenaggregationshemmern können zur ST führen.

Dieses Thema hat Anlass für viele Studien gegeben, deren Vergleich und Interpretation sind jedoch verwirrend, da sehr unterschiedliche Messmethoden der Thrombozytenfunktion verwendet wurden.

Basierend auf der Stellungnahme von Experten und Studien mit direkter Messung von Thromboxan, dem Endprodukt, das durch die Metabolisierung von Aspirin durch Cyclooxygenase-1 erzeugt wird, scheint Aspirinresistenz sehr selten zu sein, und der Begriff sollte wohl aufgegeben werden [81, 82, 83].

Clopidogrel muss durch das Cytochrom-P450-Enzym der Leber (v. a. CYP2C19) zu einem aktiven Metaboliten umgewandelt werden. Polymorphismus des CYP2C19-Gens wird in etwa 25–30% der Fälle gesehen, und dies führt zu einer Reduktion des aktiven Metaboliten von Clopidogrel im Blut. Diese Verminderung wurde mit einem 3-fachen Anstieg der ST und einer signifikanten Erhöhung der Todesfälle, Schlaganfälle und Myokardinfarkte bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom in Zusammenhang gebracht [84, 85]. In der Zukunft werden Tests für die Suche nach diesen genetischen Varianten wahrscheinlich unentbehrlich. Sie sind aber heute noch kein Standard, und ihre Rolle muss noch genau

definiert werden [86]. Ticagrelor braucht im Gegensatz zu Clopidogrel und Prasugrel keine metabolische Aktivierung und ist unabhängig von CYP2C19. Die Verwendung von Ticagrelor ist daher sicher einer der besten Ansätze für eine effektivere Prävention von ST [69, 87].

Die gleichzeitige Anwendung von Clopidogrel und Cytochrom-P450-Inhibitoren wie Protonenpumpenhemmer, lipophile Statine, Kalziumkanalblocker oder Warfarin wurde mit einer Reduzierung der gemessenen Thrombozytenaggregationshemmung in Verbindung gebracht [88]. Es gab zwar keinen signifikanten Unterschied bezüglich kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, die in einer Studie gleichzeitig mit Clopidogrel und Omeprazol behandelt wurden [89]. Trotzdem ist angesichts potenzieller medikamentöser Interaktionen Vorsicht geboten. Bei Aspirin besteht eine Interaktion mit Ibuprofen, das die Bioverfügbarkeit einschränkt [90].

Zur Prävention von ST gehören natürlich auch technische Verbesserungen der Stents. Diese gehen zurzeit in 3 Richtungen, aber allen gemein ist das Ziel, die durch die Stentimplantation verursachte lokale Gefäßverletzung und Entzündung zu minimieren und den Erholungsprozess, die Reendothelisation und die endotheliale Funktion zu beschleunigen. Daher werden, wie oben erwähnt, Stents der 3. Generation mit bioresorbierbaren Polymeren, Stents, die den Limus-Analogen mittels der sog. Reservoir-Technologie ohne Polymere freisetzen, sowie komplett bioresorbierbare Stents [91] entwickelt.

## Fazit

**Seit der Anwendung der Stents sind die ST eine gefürchtete Komplikation. Verbesserungen der Stent-Technologie, der Implantationstechnik und der Thrombozytenaggregationshemmung haben dafür gesorgt, dass die ST-Rate drastisch gesunken ist. Die ST sollte durch angemessene und konstante Thrombozyteninhibition sowie durch den Einsatz der DES der neueren Generation und durch optimale prozedurale Resultate zu einem seltenen Ereignis werden.**

## Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. S. Cook**

Cardiology, University Fribourg  
CH-1708 Fribourg  
Schweiz  
stephane.cook@unifr.ch

**Interessenkonflikt.** Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## Literatur

1. Sigwart U et al (1987) Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 316(12):701–706
2. Serruys PW et al (1991) Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 324(1):13–17
3. Roubin GS et al (1992) Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 85(3):916–927
4. Foley JB, Brown RI, Penn IM (1994) Thrombosis and restenosis after stenting in failed angioplasty: comparison with elective stenting. *Am Heart J* 128(1):12–20
5. Serruys PW et al (1994) A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. Benestent Study Group. *N Engl J Med* 331(8):489–495
6. Fischman DL et al (1994) A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 331(8):496–501
7. Cohen DJ et al (1995) In-hospital and one-year economic outcomes after coronary stenting or balloon angioplasty. Results from a randomized clinical trial. Stent Restenosis Study Investigators. *Circulation* 92(9):2480–2487
8. Leon MB et al (1998) A clinical trial comparing three antithrombotic-drug regimens after coronary-artery stenting. Stent Anticoagulation Restenosis Study Investigators. *N Engl J Med* 339(23):1665–1671
9. Serruys PW, Kutryk MJ, Ong AT (2006) Coronary-artery stents. *N Engl J Med* 354(5):483–495
10. Daemen J et al (2007) Early and late coronary stent thrombosis of sirolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in routine clinical practice: data from a large two-institution cohort study. *Lancet* 369(9562):667–678
11. Cutlip DE et al (2007) Clinical end points in coronary stent trials: a case for standardized definitions. *Circulation* 115(17):2344–2351
12. Ong AT et al (2005) Thirty-day incidence and six-month clinical outcome of thrombotic stent occlusion after bare-metal, sirolimus, or paclitaxel stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 45(6):947–953
13. Bavy AA et al (2005) What is the risk of stent thrombosis associated with the use of paclitaxel-eluting stents for percutaneous coronary intervention? A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 45(6):941–946
14. Bavy AA et al (2005) Risk of thrombosis with the use of sirolimus-eluting stents for percutaneous coronary intervention (from registry and clinical trial data). *Am J Cardiol* 95(12):1469–1472
15. Stettler C et al (2007) Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *Lancet* 370(9591):937–948
16. Mauri L et al (2007) Stent thrombosis in randomized clinical trials of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 356(10):1020–1029
17. Stone GW et al (2007) Safety and efficacy of sirolimus- and paclitaxel-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 356(10):998–1008
18. Roukoz H et al (2009) Comprehensive meta-analysis on drug-eluting stents versus bare-metal stents during extended follow-up. *Am J Med* 122(6):581 e1–e10
19. Wenaweser P et al (2008) Incidence and correlates of drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice. 4-year results from a large 2-institution cohort study. *J Am Coll Cardiol* 52(14):1134–1140
20. Kastrati A et al (2007) Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med* 356(10):1030–1039
21. Kirtane AJ et al (2009) Safety and efficacy of drug-eluting and bare metal stents: comprehensive meta-analysis of randomized trials and observational studies. *Circulation* 119(25):3198–3206
22. Stone GW et al (2010) Everolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stents in coronary artery disease. *N Engl J Med* 362(18):1663–1674
23. Kedhi E et al (2010) Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial. *Lancet* 375(9710):201–209
24. Leon MB et al (2010) Improved late clinical safety with zotarolimus-eluting stents compared with paclitaxel-eluting stents in patients with de novo coronary lesions: 3-year follow-up from the ENDEAVOR IV (Randomized comparison of zotarolimus- and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease) trial. *JACC Cardiovasc Interv* 3(10):1043–1050
25. Mauri L et al (2010) Long-term clinical outcomes with zotarolimus-eluting versus bare-metal coronary stents. *JACC Cardiovasc Interv* 3(12):1240–1249
26. Meredith I et al (2010) Extended follow-up safety and effectiveness of the endeavor zotarolimus-eluting stent in real-world clinical practice: two-year follow-up from the E-Five Registry. *Catheter Cardiovasc Interv* [Epub ahead of print]
27. Ormiston JA et al (2010) Six-month results of the NEVO Res-Elution I (NEVO RES-I) trial: a randomized, multicenter comparison of the NEVO sirolimus-eluting coronary stent with the TAXUS Liberté paclitaxel-eluting stent in de novo native coronary artery lesions. *Circ Cardiovasc Interv* 3(6):556–564
28. Werkum JW van et al (2009) Predictors of coronary stent thrombosis: the Dutch Stent Thrombosis Registry. *J Am Coll Cardiol* 53(16):1399–1409
29. Torre-Hernandez JM de la et al (2008) Drug-eluting stent thrombosis: results from the multicenter Spanish registry ESTROFA (Estudio Español sobre Trombosis de stents Farmacocativos). *J Am Coll Cardiol* 51(10):986–990
30. Iakovou I et al (2005) Incidence, predictors, and outcome of thrombosis after successful implantation of drug-eluting stents. *JAMA* 293(17):2126–2130
31. Aoki J et al (2009) Early stent thrombosis in patients with acute coronary syndromes treated with drug-eluting and bare metal stents: the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy trial. *Circulation* 119(5):687–698
32. Cutlip DE et al (2001) Stent thrombosis in the modern era: a pooled analysis of multicenter coronary stent clinical trials. *Circulation* 103(15):1967–1971
33. Uren NG et al (2002) Predictors and outcomes of stent thrombosis: an intravascular ultrasound registry. *Eur Heart J* 23(2):124–132
34. Orford JL et al (2002) Frequency and correlates of coronary stent thrombosis in the modern era: analysis of a single center registry. *J Am Coll Cardiol* 40(9):1567–1572
35. Fujii K et al (2005) Stent underexpansion and residual reference segment stenosis are related to stent thrombosis after sirolimus-eluting stent implantation: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol* 45(7):995–998
36. Cook S, Windecker S (2009) Early stent thrombosis: past, present, and future. *Circulation* 119(5):657–659
37. Kuchulakanti PK et al (2006) Correlates and long-term outcomes of angiographically proven stent thrombosis with sirolimus- and paclitaxel-eluting stents. *Circulation* 113(8):1108–1113
38. Airolidi F et al (2007) Incidence and predictors of drug-eluting stent thrombosis during and after discontinuation of thienopyridine treatment. *Circulation* 116(7):745–754
39. Park SJ et al (2010) Duration of dual antiplatelet therapy after implantation of drug-eluting stents. *N Engl J Med* 362(15):1374–1382
40. Lasala JM et al (2009) Drug-eluting stent thrombosis in routine clinical practice: two-year outcomes and predictors from the TAXUS ARIVE registries. *Circ Cardiovasc Interv* 2(4):285–293
41. Park DW et al (2006) Frequency of and risk factors for stent thrombosis after drug-eluting stent implantation during long-term follow-up. *Am J Cardiol* 98(3):352–356
42. Kimura T et al (2010) Comparisons of baseline demographics, clinical presentation, and long-term outcome among patients with early, late, and very late stent thrombosis of sirolimus-eluting stents: observations from the Registry of Stent Thrombosis for Review and Reevaluation (RESTART). *Circulation* 122(1):52–61
43. Joner M et al (2006) Pathology of drug-eluting stents in humans: delayed healing and late thrombotic risk. *J Am Coll Cardiol* 48(1):193–202
44. Virmani R et al (2004) Localized hypersensitivity and late coronary thrombosis secondary to a sirolimus-eluting stent: should we be cautious? *Circulation* 109(6):S 701–705
45. Awata M et al (2007) Serial angioscopic evidence of incomplete neointimal coverage after sirolimus-eluting stent implantation: comparison with bare-metal stents. *Circulation* 116(8):910–916
46. Matsumoto D et al (2007) Neointimal coverage of sirolimus-eluting stents at 6-month follow-up: evaluated by optical coherence tomography. *Eur Heart J* 28(8):961–967
47. Finn AV et al (2007) Pathological correlates of late drug-eluting stent thrombosis: strut coverage as a marker of endothelialization. *Circulation* 115(18):2435–2441
48. Katoh H et al (2009) Delayed neointimalization on sirolimus-eluting stents: 6-month and 12-month follow up by optical coherence tomography. *Circ J* 73(6):1033–1037
49. Cook S et al (2009) Correlation of intravascular ultrasound findings with histopathological analysis of thrombus aspirates in patients with very late drug-eluting stent thrombosis. *Circulation* 120(5):391–399

50. Cook S et al (2007) Incomplete stent apposition and very late stent thrombosis after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 115(18):2426–2434
51. Feres F, Costa JR Jr, Abizaid A (2006) Very late thrombosis after drug-eluting stents. *Catheter Cardiovasc Interv* 68(1):83–88
52. Togni M et al (2005) Sirolimus-eluting stents associated with paradoxical coronary vasoconstriction. *J Am Coll Cardiol* 46(2):231–236
53. Togni M et al (2007) Local vascular dysfunction after coronary paclitaxel-eluting stent implantation. *Int J Cardiol* 120(2):212–220
54. Nakazawa G et al (2009) One step forward and two steps back with drug-eluting-stents: from preventing restenosis to causing late thrombosis and nouveau atherosclerosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2(5):625–628
55. Guagliumi G, Costa MA, Sirbu V et al (2011) Strut coverage and late malapposition with paclitaxel-eluting stents compared with bare metal stents in acute myocardial infarction: optical coherence tomography substudy of the Harmonizing Outcomes with Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction (HORIZONS-AMI) Trial. *Circulation* 123(3):274–281
56. Steffel J et al (2005) Rapamycin, but not FK-506, increases endothelial tissue factor expression: implications for drug-eluting stent design. *Circulation* 112(13):2002–2011
57. Stahli BE et al (2006) Paclitaxel enhances thrombin-induced endothelial tissue factor expression via c-Jun terminal NH2 kinase activation. *Circ Res* 99(2):149–155
58. Wenaweser P, Hess O (2005) Stent thrombosis is associated with an impaired response to antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol* 46(5):CS5–CS6
59. Doyle B et al (2007) Outcomes of stent thrombosis and restenosis during extended follow-up of patients treated with bare-metal coronary stents. *Circulation* 116(21):2391–2398
60. Burzotta F et al (2008) Angiographic and clinical outcome of invasively managed patients with thrombosed coronary bare metal or drug-eluting stents: the OPTIMIST study. *Eur Heart J* 29(24):3011–3021
61. Ong AT et al (2005) Late angiographic stent thrombosis (LAST) events with drug-eluting stents. *J Am Coll Cardiol* 45(12):2088–2092
62. Werkum JW van et al (2009) Long-term clinical outcome after a first angiographically confirmed coronary stent thrombosis: an analysis of 431 cases. *Circulation* 119(6):828–834
63. Lemesle G et al (2008) High incidence of recurrent in stent thrombosis after successful treatment of a first in stent thrombosis. *Catheter Cardiovasc Interv* 72(4):470–478
64. Porto I et al (2010) Angiographic predictors of recurrent stent thrombosis (from the Outcome of PCI for stent-Thrombosis Multicentre Study [OPTIMIST]). *Am J Cardiol* 105(12):1710–1715
65. Mehta SR et al (2001) Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 358(9281):527–533
66. Yusuf S et al (2001) Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 345(7):494–502
67. Sabatine MS et al (2005) Effect of clopidogrel pretreatment before percutaneous coronary intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with fibrinolytics: the PCI-CLARITY study. *JAMA* 294(10):1224–1232
68. Wiviott SD et al (2007) Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 357(20):2001–2015
69. Wallentin L et al (2009) Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 361(11):1045–1057
70. Chen KY et al (2009) Triple versus dual antiplatelet therapy in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 119(25):3207–3214
71. Wijns W et al (2010) Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 31(20):2501–2555
72. King SB 3rd et al (2008) 2007 Focused Update of the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention, Writing on Behalf of the 2005 Writing Committee. *Circulation* 117(2):261–295
73. Pfisterer M et al (2006) Late clinical events after clopidogrel discontinuation may limit the benefit of drug-eluting stents: an observational study of drug-eluting versus bare-metal stents. *J Am Coll Cardiol* 48(12):2584–2591
74. Eisenstein EL et al (2007) Clopidogrel use and long-term clinical outcomes after drug-eluting stent implantation. *JAMA* 297(2):159–168
75. Ferreira-Gonzalez I et al (2010) Background, incidence, and predictors of antiplatelet therapy discontinuation during the first year after drug-eluting stent implantation. *Circulation* 122(10):1017–1025
76. Ferrari E et al (2005) Coronary syndromes following aspirin withdrawal: a special risk for late stent thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 45(3):456–459
77. Cuisset T et al (2009) Aspirin noncompliance is the major cause of „aspirin resistance“ in patients undergoing coronary stenting. *Am Heart J* 157(5):889–893
78. Roy P et al (2008) Impact of „nuisance“ bleeding on clopidogrel compliance in patients undergoing intracoronary drug-eluting stent implantation. *Am J Cardiol* 102(12):1614–1617
79. Vicenzi MN et al (2006) Coronary artery stenting and non-cardiac surgery – a prospective outcome study. *Br J Anaesth* 96(6):686–693
80. Smith SC Jr et al (2006) ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation* 113(7):e166–e286
81. Patrono C et al (2005) Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis. *N Engl J Med* 353(22):2373–2383
82. Fontana P et al (2006) Biological effects of aspirin and clopidogrel in a randomized cross-over study in 96 healthy volunteers. *J Thromb Haemost* 4(4):813–819
83. Frelinger AL 3rd et al (2006) Residual arachidonic acid-induced platelet activation via an adenosine diphosphate-dependent but cyclooxygenase-1- and cyclooxygenase-2-independent pathway: a 700-patient study of aspirin resistance. *Circulation* 113(25):2888–2896
84. Desta Z et al (2002) Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 41(12):913–958
85. Mega JL et al (2009) Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med* 360(4):354–362
86. Desai NR, Bhatt DL (2010) The state of periprocedural antiplatelet therapy after recent trials. *JACC Cardiovasc Interv* 3(6):571–583
87. Wallentin L et al (2010) Effect of CYP2C19 and ABCB1 single nucleotide polymorphisms on outcomes of treatment with ticagrelor versus clopidogrel for acute coronary syndromes: a genetic substudy of the PLATO trial. *Lancet* 376(9749):1320–1328
88. O'Donoghue ML et al (2009) Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 374(9694):989–997
89. Bhatt DL et al (2010) Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease. *N Engl J Med* 363(20):1909–1917
90. Catella-Lawson F et al (2001) Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 345(25):1809–1817
91. Onuma Y et al (2010) Three-year results of clinical follow-up after a bioresorbable everolimus-eluting scaffold in patients with de novo coronary artery disease: the ABSORB trial. *EuroIntervention* 6(4):447–453



Hier steht eine Anzeige.

